

UNIVERSITE DE PARIS ✓ RENE DESCARTES-
FACULTE DE MEDECINE - COCHIN-PORT-ROYAL.

ANNEE 1971

146

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR ETIENNE GOUFFIER
NE LE 4 AOUT 1940
AUX SABLES D'OLONNES (VENDEE)
INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

1971

LES TROUBLES HEMATOLOGIQUES DE L'ALCOOLISME AIGU

PRESIDENT: MONSIEUR CLAUDE LAROCHE, PROFESSEUR.

EDITION QUATRAS 114, RUE DE L'OUEST- PARIS-14^{ème}.

UNIVERSITE DE PARIS --- RENE DESCARTES--
FACULTE DE MEDECINE - COCHIN-PORT-ROYAL.

ANNEE 1971

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR ETIENNE GOUFFIER
NE LE 4 AOUT 1940
AUX SABLES D'OLONNES (VENDEE)
INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

1971

LES TROUBLES HEMATOLOGIQUES DE L'ALCOOLISME AIGU

PRESIDENT: MONSIEUR CLAUDE LAROCHE, PROFESSEUR.

EDITION QUATRAS 114, RUE DE L'OUEST- PARIS-14^{ème}.



A MES PARENTS

A JACQUELINE

AU PROFESSEUR CLAUDE LAROCHE

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette these
et guider nos travaux avec une attentive bienveillance.

A sa passion pour la médecine interne qu'il a su nous
faire partager.

AU DOCTEUR ANDRE PARAF

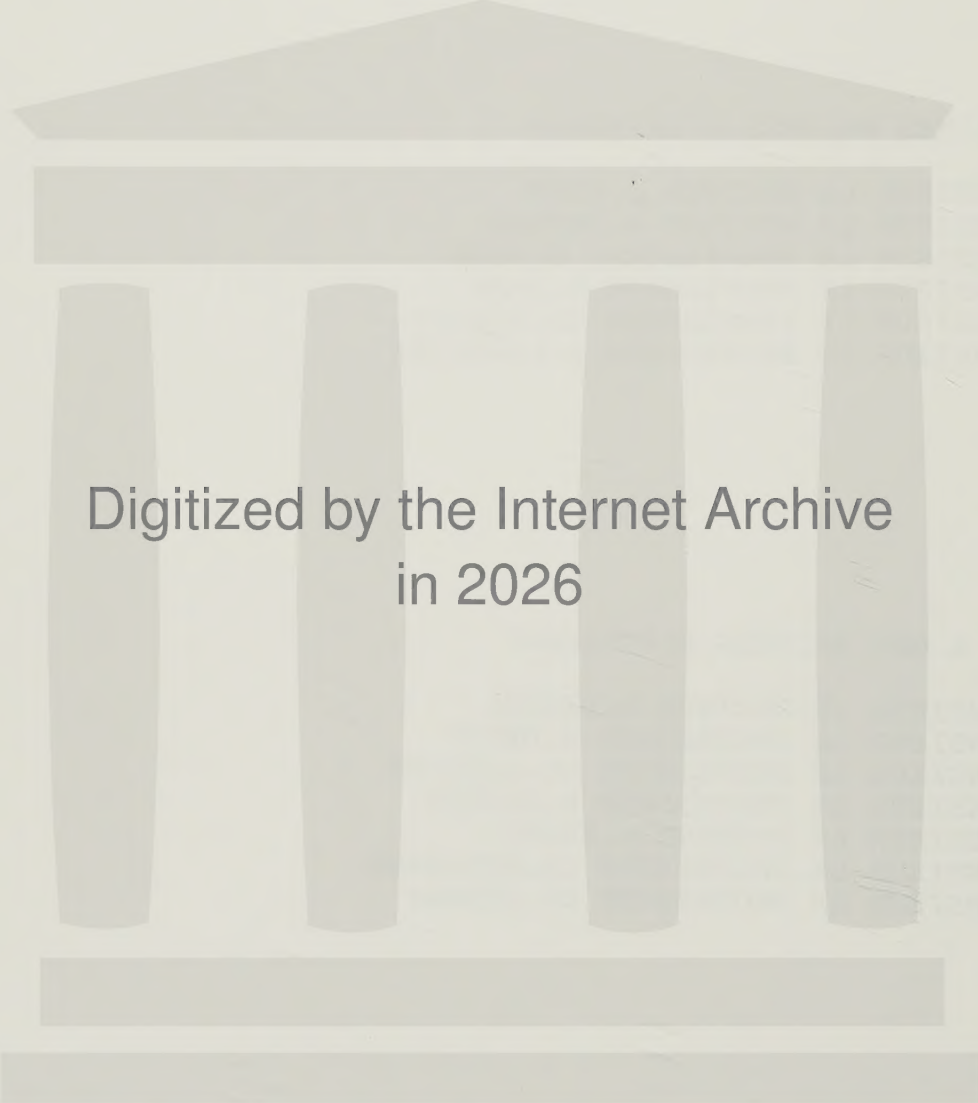
Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, et qui a
contribué à sa réalisation par ses conseils précieux et
le dynamisme de son enseignement.

A MES MAITRES D'EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR J.HEPP
MONSIEUR LE DOCTEUR M.PESTEL
MONSIEUR LE PROFESSEUR H.BOUR
MONSIEUR LE PROFESSEUR M.LAMY
MONSIEUR LE PROFESSEUR CH.DEBRAY
MONSIEUR LE PROFESSEUR A.LAMBLING

A MES MAITRES D'INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR M.PESTEL
MONSIEUR LE PROFESSEUR M.DEROT
MONSIEUR LE PROFESSEUR CL.LAROCHE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M.CACHIN
MONSIEUR LE DOCTEUR A.PARAF
MONSIEUR LE PROFESSEUR CL.BETOURNE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CH.DEBRAY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556011_0026

AUX PROFESSEURS AGREGES

G.TCHOBROUTSKY
R.ASSAN
R.CAQUET
F.GUERIN
J.RAUTUREAU
M.DORRA
M.CERF

AUX DOCTEURS

S.DESCHE
TH.COSTE
P.DUPUY
J.COULBOIS
R.LEVY

A MES MAITRES A LA FACULTE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F.P.MERKLEN
MONSIEUR LE PROFESSEUR R.MOLIMARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR A.MONSAINGEON

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H.BOUR

Qui nous a guidé & enseigné
au cours de nos premières
années de médecine.

INTRODUCTION

Pendant très longtemps on a attribué les lésions hépatiques provoquées par l'alcoolisme à des désordres nutritionnels plutôt qu'à l'action directe de l'alcool.

Il est maintenant bien établi que des lésions hépatiques pouvant aboutir à la constitution d'une cirrhose authentique peuvent être directement provoquées par l'alcool (2)-(12)-(20).

L'existence d'anémies mixtes "nutritionnelles" et alcooliques par carence folique ou d'anémies sidérolastiques, d'origine éthylique, est également bien établie chez les alcooliques, qu'ils soient ou non cirrhotiques (11)-(10)-(14).

CEPENDANT EN DEHORS DE TOUTE CARENCE VITAMINIQUE (ACIDE FOLIQUE ET VITAMINE B 12) ET DE TOUT DEFICIT NUTRITIONNEL, ON PEUT OBSERVER DES DESORDRES HEMATOLOGIQUES PARFOIS SEVERES CHEZ LES ALCOOLIQUES AIGUS NON CIRRHOTIQUES.

Ces lésions se traduisent par :

- L'existence de vacuoles nucléaires et cytoplasmiques dans les cellules jeunes, érythroblastiques et myéloïdes ;
- L'apparition de thrombopénies sévères, parfois extrêmes avec un syndrome hémorragique ;
- L'apparition de leucopénies profondes, de troubles de la mobilisation des leucocytes pouvant être responsables d'infections graves, en particulier pneumococciques et permettant peut-être d'expliquer la susceptibilité particulière de l'éthylique aux diverses infections.
- Une atteinte plus discrète et modérée de la lignée érythroblastique qui se limite à une déformation particulière des hématies connue sous le nom de stomatocytose.

Ces troubles de l'hématopoïèse chez l'alcoolique sont fréquents, mais aigus et transitoires, ce qui explique leur longue méconnaissance.

Ils paraissent liés à la toxicité directe de l'alcool pour les différents éléments sanguins. Le mécanisme exact de cette toxicité n'est pas encore élucidé.

A partir d'une observation privilégiée de cytopénie aigue avec pneumococcémie chez un alcoolique, nous avons entrepris dans ce travail l'étude de 27 grands alcooliques hospitalisés.

OBSERVATION INITIALE

Monsieur ALL..., 31 ans, grand éthylique est hospitalisé le 26 octobre 1970 pour une "pneumopathie de la base gauche".

Le début tres brutal, 48 heures avant l'admission, a été marqué par un point de coté lancinant, une élévation thermique soudaine à 40°, avec de nombreux frissons.

A l'examen, on note un frottement pleural et quelques râles fins dans le champ pulmonaire gauche ; le malade est trémulant, anxieux mais n'est pas désorienté.

Radiologiquement, l'aspect est celui d'une pneumopathie mal systématisée, hilifuge à gauche, dont le caractère atypique peut faire penser à une origine virale.

Cinq hémocultures sont faites pendant les premières 24 heures où seul un traitement sédatif (Valium) est administré.

Le 2 octobre, le malade est agité et confus ; l'examen clinique est inchangé, mais il y a une LEUCOPENIE MARQUEE à 1 700 LEUCOCYTES dont 78% de polynucléaires neutrophiles, une THROMBOPENIE à 80 000 PLAQUETTES sans anémie : hématies 4 000 000 : mm³, hémoglobine : 13g/100, hématocrite : 4 %, volume globulaire moyen augmenté à 100mm³/3. L'ORIGINE TOXIQUE MEDICAMENTEUSE DE CETTE LEUCOTHROMBOPENIE EST ELIMINEE, le malade n'ayant pris que 0,25 g de tétracycline avant son admission.

MYELOGRAMME (ponction sternale) : densité cellulaire moyenne, lignée myéloïde tres bien représentée avec prédominance des promyélocytes et des myélocytes : leur cytoplasme et à un moindre degré leur noyau, contiennent de NOMBREUSES VACUOLES CLAIRES. La lignée érythroblastique est normale : quelques érythroblastes basophiles contiennent dans leur cytoplasme des vacuoles, mais elles sont beaucoup plus rares que dans les éléments myéloïdes. Rares mégacaryocytes sur les lames examinées ; leur cytoplasme est un peu granuleux.

Crase anguine : taux de prothrombine 100%, accéléline 59, convertine 67, prothrombine vrais 57. Fibrinémie 9,15g%. O.

Le même jour, l'après-midi, devant un tableau de delirium tremens typique, l'interne de garde prescrit l'injection par voie veineuse de 6 ampoules par 24 heures de 10 ml d'un soluté contenant 3,3g d'alcool pur par ampoule, soit 40g d'alcool par voie veineuse en 48 heures. (*)

Le 28 octobre, la température reste à 40°, l'agitation est extrême. La leucopénie persiste à 1 600 leucocytes/mm³ dont 81% de polynucléaires neutrophiles, LA THROMBOPENIE S'ACCENTUE à 40 000/mm³ avec une anémie modérée : hématies 3 500 000 et hémoglobine 11,9g%.

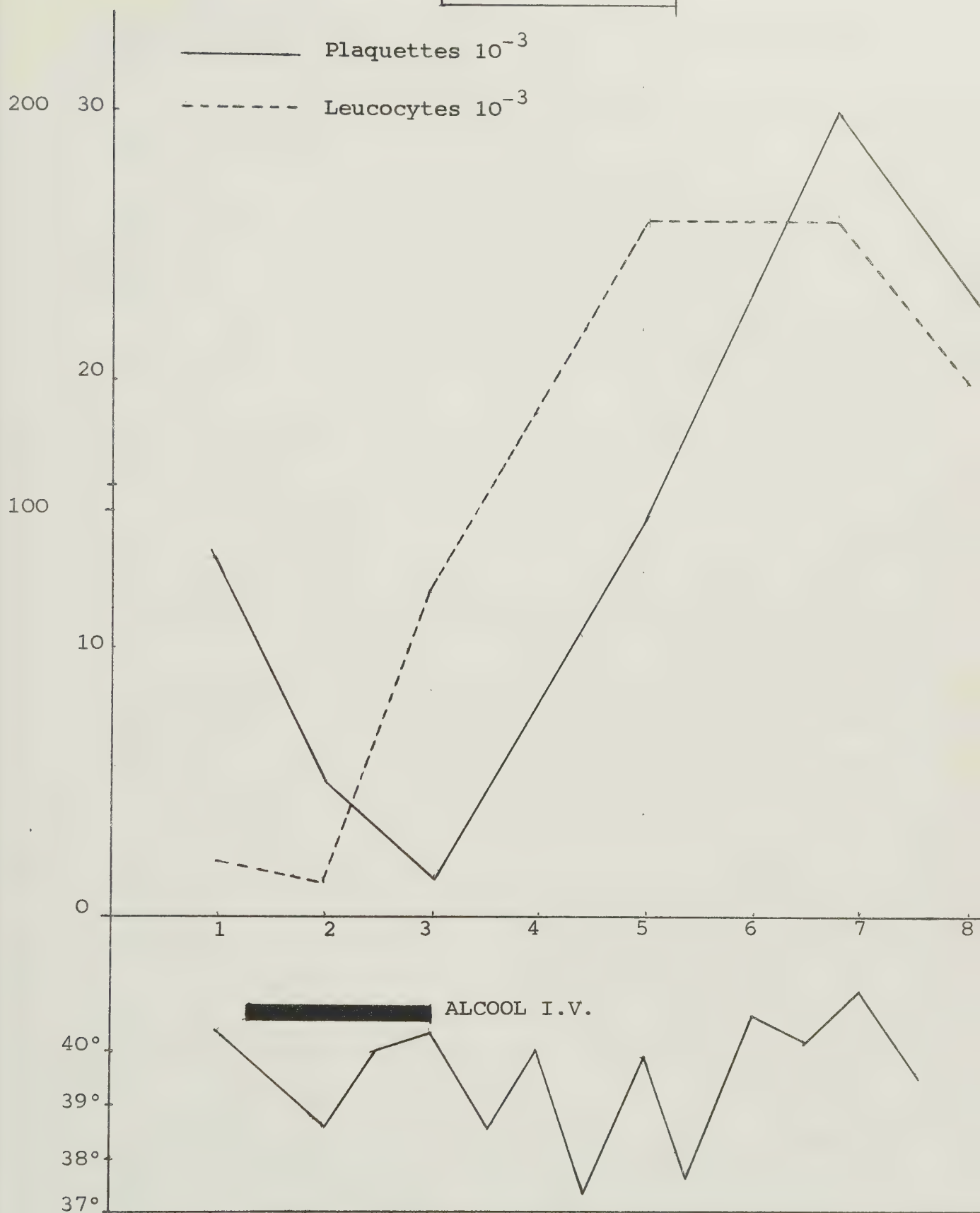
Dans la première hémoculture a poussé un pneumocoque. La pneumococcémie a été confirmée par 5 autres hémocultures, toutes positives au même germe. Le liquide céphalo-rachidien est normal.

L'azotémie ne dépasse pas 0,30g ; la natrémie oscille entre 126 et 132 mEq ; la kaliémie entre 3,5 et 4,2 mEq %O.

Explorations fonctionnelles hépatiques : phosphatases alcalines 6 unités (normales), transaminases normales (S.G.O.T : 9 -S.G.P.T :4), cholestérol total 1g, cholémie :

(*) : CURETHYL A.P.

TABLEAU N° 1
OBS.ALL...N°28



EVOLUTION COMPAREE DU NOMBRE DE PLAQUETTES,
DE LA LEUCOCYTOSE ET DE LA COURBE THERMIQUE.

— Incidence de l'injection d'alcool
par voie I.V.

bilirubine totale 14mg dont 10 mg de bilirubine libre; ammoniémie entre 80 et 105 mg %, pyruvicémie normale 11mg acide folinique 0,6‰ (chiffre normal).

Le traitement antibiotique comporte quotidiennement l'administration par voie veineuse de 8g de Céphalotine et de 120 mg de Gentamycine.

Le 29 octobre, température à 39°, diminution de l'agitation et arrêt des injections intra-veineuses d'alcool. Radiologiquement, extension considérable de l'opacité à la totalité du champ pulmonaire gauche avec apparition d'un pneumothorax limité du même côté; en outre opacité mal systématisée de la base droite.

LA LEUCOPENIE EST REMPLACÉE PAR UNE HYPERLEUCOCYTOSE A 13 000 DONT 98% DE POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES, LA TROMBO-PENIE S'EST ACCENTUÉE A 15 000 PLAQUETTES PAR mm³.

Dans l'après-midi, une tentative d'aspiration pharyngée entraîne une hémorragie nasale incontrôlée qui, d'abord déglutie puis rejetée, majore un début d'encombrement nécessitant l'intubation trachéale d'urgence.

Le 30 octobre, le malade intubé est adressé dans le service de réanimation de l'Hôpital Claude Bernard (Pr VIV-DUPONT).

L'antibiogramme (méthode des disques) montre que le pneumocoque isolé par hémoculture est sensible aux groupes des pénicillines et résistant notamment à la gentamycine. Le traitement consiste alors en 8g par jour d'Ampiciline.

L'hyperleucocytose s'accroît à 22 000 et 25 000/mm³ dont 99% de polynucléaires neutrophiles et les jours suivants jusqu'à 37% de métamiélocytes, la thrombopénie s'atténue, le chiffre des plaquettes s'élève à 80 000 et atteint 200 000 le 2 novembre; cependant la tendance au saignement a persisté, marquée par la survenue d'une hématurie.

PAR CONTRE, L'ÉVOLUTION DU SYNDROME INFECTIEUX PULMONAIRE EST GRAVISSIME: le pneumothorax gauche se complète nécessitant un drainage chirurgical qui sera d'ailleurs efficace. Mais surtout, il y a une extension très rapide des lésions à droite intéressant la totalité du parenchyme avec apparition d'un pneumothorax droit ~~alors~~ alors qu'il existe déjà un pyopneumothorax gauche.

Malgré une trachéotomie, un deuxième drainage thoracique, la ventilation assistée, une antibiothérapie à très fortes doses conforme à l'antibiogramme, le malade décède brusquement le 5 novembre 1970 au cours d'une mobilisation, soit 10 jours après le début de la maladie.

AUTOPSIE LE 6 NOVEMBRE 1970.

THORAX: l'ouverture de la coupole diaphragmatique droite laisse entendre le bruit du vide pleural; le pneumothorax droit a donc été parfaitement réduit, mais il y a une petite quantité de liquide louche; à gauche le pneumothorax persiste.

Le poumon droit, énorme (2,400kgs) est le siège d'une pneumopathie condensante massive diffuse et purulente ne respectant qu'une minime partie du lobe inférieur.

Le poumon gauche (1,400kg) a les mêmes lésions parenchymateuses que le poumon droit, un dépôt fibrineux de la plèvre viscérale recouvre toute la convexité du poumon d'une carapace blanc-nacrée.

Histologiquement, les poumons sont le siège d'une pneumopathie massive polymorphe : congestion vasculaire intense et diffuse, vastes nappes d'alvéolite oedémateuse, catarrhale ou fibrino-leuxoxytaire avec parfois de volumineux amas de cocci gram + centrés ou non par une suppuration bronchiolaire. Ailleurs, foyers d'alvéolites hémorragiques avec parfois nécrose des parois alvéolaires réalisant des micros infarctus.

Au poumon gauche, collapsus péri-lésionnel du tissu pulmonaire demeuré sain, secondaire au pneumothorax ; réaction pleurale très importante avec exsudat fibrino-leucocytaire atteignant par place 1 cm d'épaisseur.

La face endotrachéale de l'orifice de la trachéotomie est très largement ulcérée, la muqueuse étant remplacée par un granulome inflammatoire. La face extratrachéale constitue un véritable milieu de culture de cocci gram + qui pullulent sur de vastes plages, le larynx est le siège de nombreuses ulcérations aiguës avec de nombreux amas de germes.

COEUR normal (350g), péricarde normal.

FOIE 2,500 kg, surface lisse et de coloration brun-jaunâtre.

Histologiquement, les altérations varient selon les prélèvements ; stéatose macro et microvacuolaire intense et diffuse prédominante autour des lobules, associée à une discrète fibrose systématisée portale. Ailleurs, la stéatose est très modérée, la fibrose prédomine péri-portale ébauchant un morcellement du parenchyme hépatique par de fines travées congestives assez richement cellulaire.

VOIES BILIAIRES ET PEDICULE HEPATIQUE NORMAUX.

RATE : 250g. Histologiquement, congestion des sinus associée à une discrète métaplasie myéloïde.

PANCREAS normal.

L'ESTOMAC contient une petite quantité de sang digéré ; muqueuse congestive. Ulcération étoilée du bulbe duodénal souple à fond nécrotique avec trois autres plus petites et superficielles.

Histologiquement, ulcération duodénale respectant la musculuse. Il s'agit d'une ulcération aiguë, sans fibrose, tapissée d'un exsudat fibrino-leucocytaire s'insinuant loin au delà de l'ulcération et dissociant la muqueuse de la musculuse ; en surface nombreuses trainées microbiennes faites de germes en bâtonnets et de cocci. Ailleurs sur le duodénum, grand nombre d'érosions ou d'exulcérations. Sur la muqueuse gastrique, nombreux foyers métaplastiques intestinaux.

REINS normaux.

Dans les SURRENALES, macroscopiquement normales, déplétion lipidique spondiocytaire diffuse associée à une nécrose cellulaire focale disséminée et à une congestion, voire à des petits raptus hémorragiques.

MOELLE STERNALE : lignée myéloïde riche mais les métamyélocytes et les polynucléaires sont en petit nombre. Erythroblastose modérée. Les mégacaryocytes sont peu nombreux. On ne note PLUS DE VACUOLES.

En conclusion, pneumopathie condensante massive, diffuse, purulente bilatérale, avec volumineux amas microbiens, pulmonaires, trachéaux, laryngés et même duodénaux au niveau d'une ulcération. Fibro-stéatose hépatique d'importance variable sans cirrhose.

CONCLUSION

En bref, un homme de 31 ans, grand éthylique, est hospitalisé pour une pneumopathie fébrile de la base gauche avec, vingt-quatre heures plus tard, apparition d'un délirium tremens.

La pneumopathie pneumococcique avec septicémie devient rapidement bilatérale et se complique d'un double pyo-pneumothorax.

Malgré l'antibiothérapie, les drainages pleuraux, la trachéotomie et la ventilation assistée, la mort survient au dixième jour de la maladie.

AU COURS DE CETTE EVOLUTION GRAVISSIME? NOUS AVONS CONSTATE DE TRES IMPORTANTES MODIFICATIONS HEMATOLOGIQUES : LEUCOPENIE (1 600/mm³) ET THROMBOPENIE (15 000/mm³) AVEC SYNDROME HEMORRAGIQUE - QUI COMME NOUS LE VERRONS SEMBLANT DUES à L'INTOXICATION ALCOOLIQUE AIGUE.

Nous retiendrons de cette observation les éléments suivants :

La pneumococcémie a évolué d'un seul tenant vers la mort en l'espace de dix jours malgré un traitement antibiotique efficace et précoce.

La correction des désordres hématologiques s'est faite très rapidement indépendamment de l'évolution infectieuse et en l'absence d'apport vitaminique (B 12 - acide folique).

Une majoration nette de la thrombopénie a suivi l'apport d'alcool par voie intra-veineuse.

ETUDE HEMATOLOGIQUE DE 27 ALCOOLIQUES HOSPITALISES

Au cours d'une période de trois mois, 27 grands alcooliques (24 hommes et 3 femmes) ont été hospitalisés dans le service du Dr. A. PARAF à l'Hôpital Franco-Musulman de BOBIGNY.

- Tous étaient européens,
- les âges extrêmes étaient de 24 et 75 ans,
- ces 27 malades étaient tous alcooliques chroniques ayant continué de boire jusqu'au moment même de leur hospitalisation,
- le début de l'intoxication remontait à plus de 5 ans pour la totalité de ces malades - l'apport alcoolique était en principe diversifié (vin, bière, apéritifs) La quantité toujours très supérieure à 2 litre de vin par 24 heures, soit 200 g d'alcool pur.

Ont été éliminés de ce travail, les sujets cirrhotiques, ictériques, porteurs d'une splénomégalie, d'angiomes stellaires ou ayant eu un épisode récent d'hémorragie digestive.

Un certain nombre de ces malades avait déjà été hospitalisé pour "alcoolisme" dans les mois ou les années précédentes.

Tous ont été admis en urgence à l'hôpital pour une complication directement liée à l'alcoolisme.

EXAMENS PRATIQUES

Dans les 12 heures suivant l'admission, étaient effectués :

- UNE NUMÉRATION DES ÉLÉMENTS FIGURES DU SANG, comprenant également un compte réticulocytaire, un compte plaquettaire, une évaluation du taux de l'hémoglobine et du diamètre moyen des hématies.

- Un frottis de moelle prélevé par ponction aspiration sternale et colorée selon la technique usuelle (MAY GRUNWALD) et selon coloration de Pearls (recherche de sidéroblaste). Le dosage du fer sérique et de la saturation de la sidérophiline a été effectué dans tous les cas. Un dosage de l'acide folique, sérique a été effectué chez deux malades le jour-même de l'admission.

- EXPLORATIONS HEPATIQUES :

Dans les 2 premières heures un profil biologique des fonctions hépatiques était établi comprenant : un dosage du cholestérol, des lipides, de la bilirubine D et I, des transaminases (SGPT et SGOT), clearance de la BSP évaluée à la 15e et à la 45e minute et exprimée en mg par litre.

- ETUDE HISTOLOGIQUE :

Une ponction biopsie hépatique à l'aiguille de Menghini a été effectuée chez 18 malades dans les 72 heures suivant l'admission.

RESULTATS

L'ensemble des données cliniques, hématologiques, biologiques et histologiques sont consignées dans le tableau suivant (n°1).

Nous l'avons arbitrairement divisé en 2 groupes.

GROUPE A - 15 malades

sujets nonthrombopéniques (compte plaquettaire supérieur à 120 000)

GROUPE B - 12 malades - 13 hospitalisations.

sujets thrombopéniques avec compte plaquettaire inférieur à 120 000/mm³.

N°	NOM AGE SEXE	CLINIQUE	NUMERATION FORMULE SANGUINE					MOELLE STERNALE	BIOLOGIE HEPATIQUE				HISTOLOGIE HEPATIQUE
			HB	GR	RE	PLAQ	LC	VGM	Fest	BSP	SGOT SGPT	COAG	
1	MIC M 45	ETHYL AIG TREM FOIE +++	12,4	3,9	3%	240	4,7	94	240 56	10 2	26 18	N	--
2	PROV M 45	PRE DELIRIUM FOIE+++	12,8	3,4	4,5	305	13	105	174 47	12 5	32 20	N	STEATOSE 70% FIBROSE PORTA CLAR.CELL.
3	LEG M 40	ETHYL AIG FOIE NORMAL	7,5	2,4	3	240	13	93	115 29		9 4	N	NORMALE
4	LOR M 34	ETHYL AIG FOIE NORMAL	15,5	4,75	2	230	7		PLAQ++ MEG+ VAC+++ ERYTHR. MYELO.	12 3	17 8	N	—
5	LAM M 40	encephalopathie FOIE +++	7,9	2	7	245	6	102	55 10		20 10	N	STEATOSE 85%
6	ARM M 75	Encephalopathie FOIE+++	13,9	4,2	3	200	8		190 78	12 4	7 4	N	—
7	HUB F 47	ETHYL AIGU FOIE+++	11,9	3,4		255	7	100		18 6	25 12	N	NORMALE
8	PAIS M 35	ETHYL FOIE ++	14	4,25	3	235	10		115 45	13 6	7 7	N	NORMALE
9	MAM M 62	COMITIAL ETHYL FOIE+++	13,7	4,25	2	160	8	96		10 4	N N	N	FIBRO STEAT. OSE DISCRETE
10	ANT F 39	EPISTAXIS ETHY AIG FOIE++	12,1	3,40	2	145	7	106	155 50	8 2	N N	N	STEAT 75%
11	LAU F 38	DEL TREM POLYNEVRITE FOIE+++	13	3,5		160	9	108	80 35	8 2	80 50	N	—
12	LOU M 54	encephalopathie FOIE +++	13,2	4,4		155	9	88	65 14	20 10	12 10	N	—
13	GUI M 52	Encephalopathie FOIE +++	13	4,3		195	9	90	100 33		9 9	N	—

N°	NOM AGE SEXE	CLINIQUE	NUMERATION FORMULE SANGUINE					MOELLE STERNALE	BIOLOGIE HEPATIQUE				HISTOLOGIE HEPATIQUE	
			HB	GR	RE	PLAQ	LC		VGM	Fe _{St}	BSP	SGOT SGPT		COAG
25	VAL M 75	DEL TREM FOIE++	13	2		15		94	MEG++ PLAQ+ VAC+++ E-CS-M	N	10 3	N	N	FIBRO STEATOSE
26	LAR M 57	DEMENCE ETHYL FOIE++	14			45	9		MEG++ PLAQ-O VAC++ Cs-E-M		12 4	N	N	FIBRO STEATOSE
27	BRU M 40	POLUNEVRITE FOIE ++	12	4		105		108	PLAQ-O MEG+ VAC+ M-E	N			N	FIBRO STEATOSE MODEREE
28	AL	DEL TREM PNEUMOCOCCIE FOIE+++	13	4		80 10		100	MEG++ VAC+++++60% M-E	150 70			N	FIBRO STEATOSE 65%

ABREVIATIONS

PLAQ++	Présence de plaquettes sur lame	M	Myélocytes
MEG+ ou ++	Présence de mégacoryocytes	CS	Cellules souches
VAC	Vacuoles	STEAT	Stéatose
E	Erythroblastes	Fib-Steat	Fibro-Stéatose

I -CONSTATIONS CLINIQUES :

Nos malades se répartissent ainsi :

- Ethylisme aigu - 6 malades
 - Pré delirium - 3 malades
 - Delirium tremens confirmé et comitialités induites par l'alcool - 12 malades
 - Complications dégénératives neurologiques liées à l'alcoolisme (encéphalopathies diverses) - 6 malades
- 2 malades étaient porteurs d'une pneumopathie sévère dont un d'une pneumococcémie (observation n°28)

Le volume du foie était très nettement augmenté (débordant de plus de trois travers de doigts le rebord costal dans 18 cas.

2 étaient porteurs de manifestations hémorragiques discrètes et transitoires, chez l'un (purpura dans un contexte fébrile); importantes chez le deuxième (obs.n°28) dont l'identification vient d'être détaillée.

II -CONSTATIONS BIOLOGIQUES HEPATIQUES :

L'ensemble des résultats était proche de la normale. Aucun de ces 2 malades n'était hypercholestérolémique ni hyperlipémique, comme on l'observe dans le syndrome de Zieve (36). Les seules anomalies observées consistaient en une élévation modérée et transitoire de la bilirubine surtout indirecte, des transaminases sériques et du fer sérique.

Augmentations contemporaines de l'alcoolisme aigu et complètement régressives après quelques jours d'abstinence.

III -HISTOLOGIE HEPATIQUE :

18 ponctions biopsies ont été effectuées, aucun des fragments examinés ne montrait de signe de cirrhose.

5 biopsies étaient strictement normales

5 montraient une stéatose importante (entre 60 et 80%)

8 des lésions de fibrose portale discrète non morcelantes, toujours associées à de la stéatose. Aucun n'était donc cirrhotique.

MODIFICATIONS MEDULLAIRES

CONSTATATIONS D'ENSEMBLE.

24 frottis médullaires ont été étudiés.

Toutes nos moelles étaient normoblastiques. Nous n'avons noté aucun aspect mégaloblastique ou mégaloblastoïde (16) La coloration de Pearls n'a jamais montré de sidéroblastes en proportion anormale (14)

Nous avons été frappés, dans tous les cas, et même chez les malades non anémiques qui étaient la majorité, par la richesse des frottis et le caractère très régénératif des moelles examinées, la relative fréquence des mitoses dans la lignée érythroblastique et leur aspect souvent pathologique sans être monstrueux.

- La présence de pégacaryocytes d'aspect normal et en nombre normal a été notée sur toutes les lames, que celles-ci soient du groupe A ou du groupe B,

- L'existence de plaquettes sur lame a été également notée. Elles nous sont apparues comme étant bien plus nombreuses sur les lames de la série A.

LES VACUOLES

La présence de vacuoles dans le cytoplasme et dans le noyau des cellules de la lignée rouge et de la lignée granuleuse a été recherchée systématiquement.

RESULTATS

L'existence de vacuoles cytoplasmiques ou nucléaires a été retrouvée 18 fois sur 24 lames examinées, soit 61,8%.

DONC PRES DE 62% DES ALCOOLIQUES HOSPITALISES EN URGENCE ONT DES VACUOLES DANS LEURS ELEMENTS MEDULLAIRES SUR DES FROTTIS PRATIQUES DES L'ADMISSION.

LEUR FREQUENCE est identique dans les deux séries : 9 fois sur 11 dans le groupe A

9 fois sur 13 dans le groupe B

Le nombre de cellules atteintes était sans doute un peu plus important dans le groupe B.

La lignée myéloïde nous a paru plus fréquemment atteinte (16 fois).

L'existence de vacuoles dans les érythroblastes et leurs éléments précurseurs n'a été retrouvée que 10 fois seulement et toujours associée à des lésions de la lignée myéloïde.

Enfin, une atteinte cytoplasmique des éléments souches des deux lignées a été notée 8 fois.

Le nombre de cellules atteintes n'est jamais important (environ 5%) pour l'ensemble des lames, sauf en ce qui concerne le malade n°28 où la proportion dépassait 40%.

Les atteintes cytoplasmiques nous ont paru être fréquentes plus que les atteintes nucléaires. Le nombre de vacuoles par cellule était peu important, toujours inférieur à 5. Les cellules porteuses d'une seule vacuole cytoplasmique sont les plus fréquentes.

EVOLUTION DES ALTERATIONS MEDULLAIRES

Trois malades ont eu une deuxième ponction sternale au 3e et au 6e jour suivant leur admission. Dans les trois cas, les vacuoles avaient totalement disparu dès le 3e jour, en l'absence de tout apport vitaminique alimentaire ou thérapeutique.

REPRODUCTION DES ALTERATIONS MEDULLAIRES

Deux de ces malades, après retour à la normale de leur chiffre plaquettaire et de leur morphologie médullaire, ont reçu dans un soluté glucosé des doses d'alcool de 200 à 300 g par 24 heures pendant une période de 48 heures, associées à un apport vitaminique large.

Dans un cas n°21 on a vu réapparaître quelques vacuoles dans le cytoplasme des myélocytes.

RESULTATS HEMATOLOGIQUES

ANEMIE:

Sur nos 2 malades, 22 AVAIENT UN TAUX D'HEMOGLOBINE NORMAL, 5 seulement avaient une hémoglobine inférieure à 12 g. L'existence d'une macrocytose franche (VGM supérieur à 100 μ^3) a été notée 12 fois. Elle était toujours modérée, la valeur maximale étant de 110 μ^3 .

NOUS N'AVONS PAS TROUVE DE CORRELATION ENTRE L'EXISTENCE OU NON D'UNE ANEMIE ET L'EXISTENCE D'UNE THROMBOPENIE.

FER SERIQUE :

Le fer sérique a été trouvé augmenté 6 fois, normalement 19 fois, inférieur à la normale 2 fois.

LEUCOPENIE :

25 malades avaient une leucocytose normale, voire supérieure à la normale. Lors de leur admission, 2 d'entre eux étaient franchement leucopéniques. Le premier avait 1700 leucocytes lors de son entrée à l'hôpital. Son observation vient d'être détaillée. Le second avait 2800 leucocytes et n'a eu aucune manifestation infectieuse pendant son hospitalisation. LA LEUCOCYTOSE EST REVENUE à LA NORMALE au bout de 10 jours (8900) après un pic au 6^e jour où elle a atteint la valeur de 13500 blancs (79% de PN)

THROMBOPENIE :

12 malades sur 27 avaient un nombre de plaquettes inférieur ou égal à 120000 le jour de leur admission, soit 44%. 5 patients avaient un compte plaquettaire égal ou voisin de 150000, chiffre donné comme étant la valeur de la limite inférieure de la normale par le laboratoire d'hématologie de l'hôpital. Nous ne les avons pas considérés comme étant thrombopéniques (l'un de nos malades a été hospitalisé à 4 reprises en 3 ans (n°22), à chaque fois pour un éthyisme aigu). A trois reprises il était thrombopénique lors de son admission : successivement à 100000, puis 85000. Puis inférieur à 10000 lors de sa quatrième hospitalisation. Seules les deux dernières 22 et 22 bis, ont été retenues dans cette étude. Aucune manifestation hémorragique n'a été notée lors de l'épisode thrombopénique le plus important.

RELATIONS ENTRE L'ETAT CLINIQUE ET LA THROMBOPENIE.

8 des 12 malades du groupe B (thrombopéniques) ont eu un delirium tremens lors de leur admission ou dans les heures qui ont suivi celle-ci soit 61%.

Dans le groupe A (sujets non thrombopéniques) 2 malades seulement ont constitué le même tableau (soit 12%).

Nous livrons ces faits sans commentaire mais cependant ils semblent témoigner en faveur d'une relation directe entre l'importance de l'alcoolisme antérieur et l'existence d'une thrombopénie à l'admission.

RELATIONS ENTRE THROMBOPENIE HEMATOCRITE ET DOSAGE DE L'HEMOGLOBINE

Aucune corrélation n'a été trouvée entre l'importance de la thrombopénie, la valeur de l'hématocrite et le dosage

de l'hémoglobine. Seuls deux de nos malades du groupe B avaient un dosage de l'hémoglobine inférieur à 12 g. La valeur moyenne de l'hémoglobine pour ce groupe est de 13,3g ; elle est de 12,4g pour le groupe A (6).

D'ailleurs, nos trois malades les plus thrombopéniques avaient tous un taux d'hémoglobine et un hématocrite normaux.

MALADE	PLAQUETTES	HEMOGLOBINE
N° 22	10×10^3	15 g
N° 25	15×10^3	13 g
N° 28	15×10^3	13 g

ETUDE BIOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE HEPATIQUE

Aucun des malades des deux groupes n'était cirrhotique. Aucune différence notable n'a été relevée tant biologique qu'histologique entre les groupes A et B.

Le malade n°22 admis à deux reprises avec 10 000 puis 85 000 plaquettes avait à chaque admission un foie strictement normal sur le plan fonctionnel. La biopsie hépatique était également absolument normale, sans même trace de stéatose.

THROMBOPENIES ET MANIFESTATIONS HEMORRAGIQUES.

Deux des malades sur douze ont accusé les stigmates habituels des thrombopénies aiguës (malades n° 28)

Aucune tendance au saignement n'a été notée chez 10 autres.

L'étude des principaux facteurs de la coagulation chez nos 12 malades n'a montré aucun signe de "consommation" périphérique.

EVOLUTION DE LA THROMBOPENIE

DANS TOUS LES CAS ON ASSISTE A LA DISPARITION DE LA THROMBOPENIE DES LES PREMIERS JOURS DE L'HOSPITALISATION. Cette disparition de la thrombopénie se fait selon un mode presque stéréotypé que l'on peut diviser schématiquement en trois phases (Fig.n°1).

1- Persistance des chiffres initiaux pendant 24 à 48 heures,

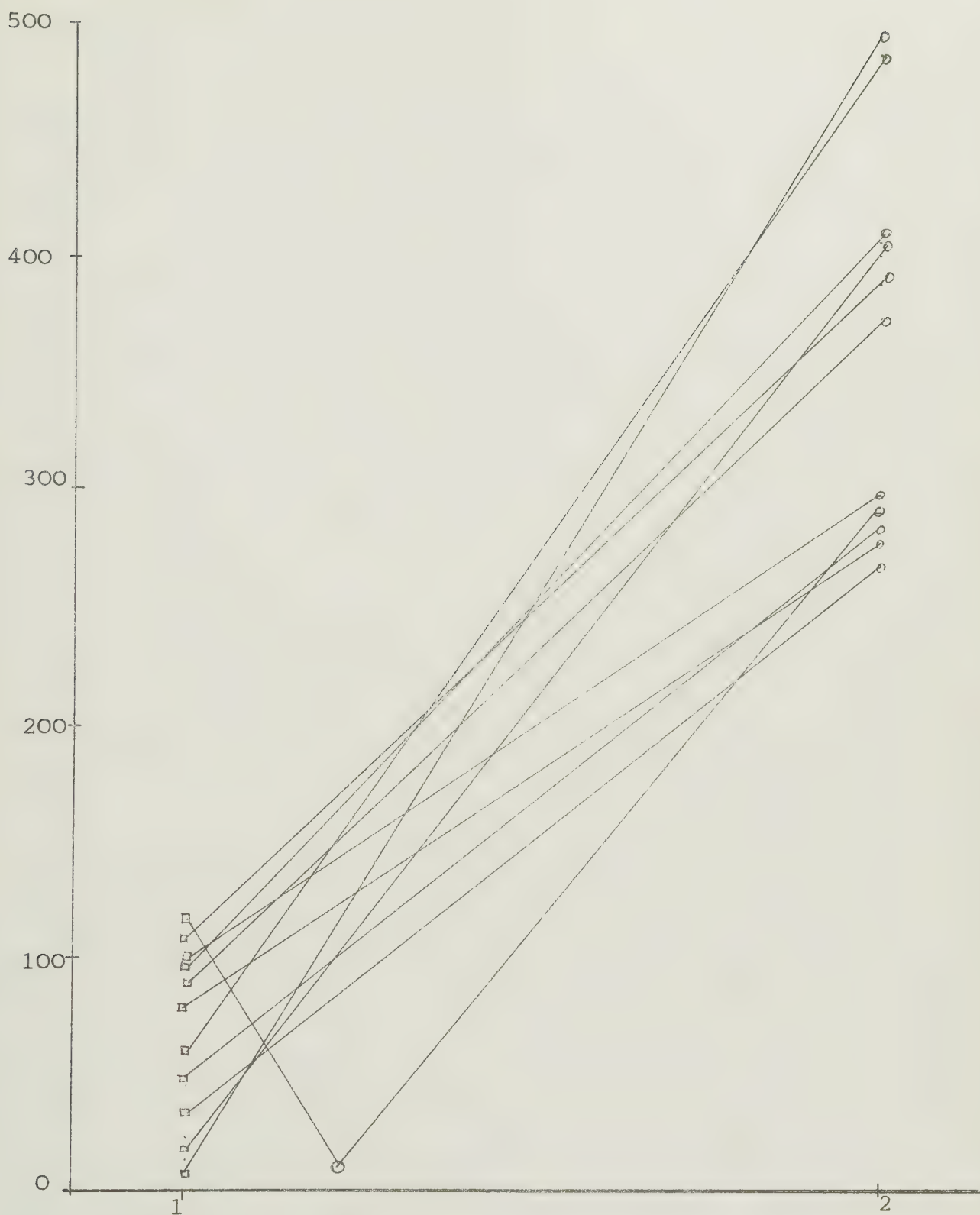
2- Ascension rapide : l'augmentation quotidienne étant de 20 000 à 60 000 plaquettes,

3- Atteinte d'un "plafond" qui peut être de 4 à 40 fois supérieur au chiffre initial parfois très nettement supérieur (souvent le double) aux chiffres qui nous sont donnés comme normaux par le laboratoire, traduisant un phénomène de "rebond" très caractéristique.

TABLEAU N° II
 EVOLUTION "TYPE"
 D'UNE THROMBOPENIE
 ALCOOLIQUE APRES
 "SEVRAGE"



TABLEAU N° 3



▣ VALEURS EXTREMES DES COMPTES PLAQUETTAIRES
CHEZ 11 MALADES.

1) A L'ADMISSION

2) LORS DU PIC PLAQUETTAIRE MAXIMUM.

- Cela a été le cas pour trois de nos malades,
- le maximum atteint a été de 600 000 plaquettes.

Ce plafond est en général atteint entre le 6e et le 12e jour qui suivent l'hospitalisation.

4- Phase de décroissance à pente moins aiguë qui se poursuit jusqu'au retour à des chiffres normaux du nombre des plaquettes qui se maintient stable ensuite.

Les chiffres maxima atteints au moment du "pic" nous ont paru être d'autant plus élevés que les valeurs initiales étaient plus basses (courbe n°3).

FACREURS INFLUENCANT LE RETOUR DU CHIFFRE PLAQUETTAIRE A LA NORMALE.

-SEUL L'ARRET COMPLET DE L'INTOXICATION QUI EST OBTENU LORS DE L'HOSPITALISATION EST NECESSAIRE ET SUFFISANT.

- l'apport vitaminique alimentaire ou thérapeutique n'influence en rien le retour des plaquettes à un taux normal.

En particulier :

6 de nos malades "thrombopéniques" qui étaient des leur admission dans l'incapacité absolue s'alimenter en raison de l'existence de delirium tremens gravissime ont donc été réhydratés uniquement par voie veineuse sans l'apport ni de vitamines (B 12) ni d'acide folique. Et ceci pendant des périodes variant entre 6 et 9 jours. La disparition de la thrombopénie s'est faite dans les délais habituellement décrits. (Seul le malade n°28 a présenté une aggravation de sa thrombopénie après administration intempestive d'alcool par voie intra-veineuse) (Tab.n°1 et n°2)

THROMBOPENIE ET ACTIVITE FOLIQUE SERIQUE.

Dans deux cas, un dosage de l'acide folique sérique a pu être effectué ; malades n°28 et 21 : les chiffres étaient normaux.

THROMBOPENIE ALCOOLIQUE ET ANTICORPS ANTI-PLAQUETTES.

La recherche d'anticorps anti-plaquettaires dans le sérum de nos alcooliques thrombopéniques a été faite deux fois lors de l'admission.

DANS UN CAS, CETTE RECHERCHE A ETE POSITIVE (MALADE N°21) ET IN VITRO LE SERUM DE CE MALADE S'EST REVELE ACTIF VIS A VIS DE SES PROPRES PLAQUETTES EN PRESENCE D'ALCOOL.

Ce sujet n'avait jamais été transfusé.

TENTATIVES DE REPRODUCTION DE LA THROMBOPENIE PAR PERFUSION D'ALCOOL PAR VOIE INTRA-VEINEUSE.

Trois de nos malades admis avec une thrombopénie alcoolique ont été perfusés selon le protocole décrit par Post et Desforges (30). puis pendant des durées plus longues 24 à 48 heures et des doses d'alcool de 200 à 300 g par 24 heures parallèlement à un apport glucosé et vitaminique large.

Le résultat a été décevant, nous n'avons observé aucune modification des chiffres plaquettaires chez ces trois malades.

COMMENTAIRES

MODIFICATIONS MEDULLAIRES

(Vacuolisation des cellules érythroblastiques et médullaires)

Comme nous l'avons retrouvé sur 18 de nos 24 frottis médullaires, ces modifications consistent essentiellement en une vacuolisation des cellules érythroblastiques et myéloïdes. De telles lésions sont bien connues au cours de l'alcoolisme sans en être spécifiques.

Mac Curdy et ses collaborateurs (24) décrivent dans deux cas d'alcoolisme aigu une vacuolisation des érythroblastes médullaires identique à celle qu'ils avaient observée dans les atteintes toxiques dues au chloramphénicol. Dans 8 cas sur 11, dans les 24 premières heures après l'arrêt de l'intoxication, ils retrouvent cette vacuolisation anormale des érythroblastes. Celle-ci est INDEPENDANTE DE L'EXISTENCE D'UNE ANEMIE et surtout elle disparaît très rapidement avec l'arrêt de l'intoxication alcoolique. Ces faits sont confirmés par Mac Farland (25) qui dans 10 cas d'alcoolisme aigu, note une vacuolisation dans les éléments myéloïdes médullaires plus fréquente que dans les cellules érythroblastiques.

Dans une autre série (Waters) (35) on note dans 14 cas sur 16, la présence de vacuoles dans le cytoplasme et parfois aussi dans le noyau des cellules érythroblastiques et médullaires.

Chez 26 grands alcooliques, dont 17 en état d'ivresse le jour de l'hospitalisation (Jarrold) (16) il y a des vacuoles anormales multiples dans les érythroblastes dans 14 cas sur 26 (54%). Elles sont rondes, de taille variable, plus fréquentes dans les pneumoblastes et les érythroblastes basophiles. Les vacuoles ont été observées que la moelle soit érythroblastique (56%), mégaloblastique (40%), ou mégaloblastoïde (66%). Chez 14 sujets ayant des vacuoles dans les érythroblastes, de multiples vacuoles existaient aussi dans les cellules myéloïdes : myéloblastes, promyélocytes, myélocytes et métamyélocytes (le pourcentage des cellules myéloïdes avec vacuoles étant en moyenne de 18%). Dans deux cas seulement une infection aiguë pouvait expliquer la présence des vacuoles. La vacuolisation des cellules myéloïdes n'a pas été observée en l'absence de vacuoles dans les érythroblastes.

Cette vacuolisation a été transitoire et chez 6 sujets où l'examen de la moelle a été répété on assiste à un abaissement progressif du nombre des cellules avec vacuoles : elles disparaissent ou diminuent considérablement en 3 à 12 jours après l'hospitalisation et simultanément dans les cellules myéloïdes et érythroblastiques. Un régime pauvre en vitamines B et C n'empêche pas leur disparition.

Sur 24 alcooliques dont la moelle a pu être étudiée nos constatations diffèrent peu. En effet :

La présence de vacuoles est retrouvée chez 18 de nos malades (62%) aussi bien dans les cellules myéloïdes qu'érythroblastiques.

Par contre, contrairement à l'opinion de Jarrold et Coll (16) et de Mac Curdy (24) l'atteinte de la lignée myéloïde nous a paru plus fréquente que celle de la lignée

érythroblastique

Chez 2 de nos malades (cas n°21 et 25) un contrôle médullaire a été fait au 3e et au 6e jour : les altérations médullaires avaient disparues dès le 3e jour

Dans l'observation n°28 où la proportion des cellules porteuses de vacuoles dépassaient 40% la moelle était redevenue normale lors de l'autopsie faite au 10e jour (27) ce qui remet en cause l'origine infectieuse éventuelle de ces modifications.(38)

ETUDE EXPERIMENTALE

I - CHEZ LE CHIEN

Expérimentalement, (Beard) (1), chez des chiens de 9 à 18 kg, recevant de l'alcool par tubage gastrique, à des doses allant de 2 à 4 g par kg de poids, pendant un temps allant de 1 à 8 semaines on observe, tant dans le sang périphérique que dans la moelle, des anomalies des lymphocytes avec nombreuses vacuoles cytoplasmiques et nucléaires et à un moindre degré des cellules myéloïdes et ceci en l'absence d'anémie macrocytaire.

II - CHEZ L'HOMME

Chez l'homme l'expérience fut faite chez 9 adultes volontaires, ayant un passé d'alcoolisme chronique (Lindenbaum) (21). En même temps que l'ingestion d'une dose quotidienne d'alcool (allant de 46 à 66% de la ration calorique totale pendant un temps allant de 17 à 29 jours), les sujets recevaient un régime équilibré en protéines et en vitamines ; les taux d'acide folique et de vitamine B 12 étaient normaux. On observa chez les trois sujets qui recevaient une dose d'alcool correspondant à 46% des calories totales, une augmentation des pronormoblastes contenant des vacuoles (jusqu'à 69%) le 18e jour de l'absorption d'alcool. Le pourcentage des cellules érythroblastiques contenant des vacuoles chez les sujets qui recevaient de 60 à 66% de leurs calories sous forme d'alcool passe de 9% en moyenne pour les périodes sans alcool à 50 et jusqu'à 75% pendant l'ingestion d'alcool.

La vacuolisation des pronormoblastes set plus fréquente dans le cytoplasme que dans le noyau et le plus souvent à la jonction nucléo-cytoplasmique. Le nombre des vacuoles est variable, de 1 à 8, le plus souvent de 2 à 3. La vacuolisation des promyélocytes, bien que parfois importante, est généralement moins frappante ; il n'y a pas d'augmentation de la vacuolisation des myélocytes.

5 à 13 jours apres l'arrêt de l'alcool chez 3 sujets, le pourcentage de cellules contenant des vacuoles revient aux chiffres observés avant l'expérience.

Les vacuoles des érythroblastes et des cellules myéloïdes jeunes ne se colorent ni par les réactions des graisses, ni par celles des mucopolysaccharides, des acides nucléiques, des peroxydases, des phosphatases acides ou alcalines.

La présence et le pourcentage de cellules médullaires vacuolées n'est en rapport ni avec le type ou le degré d'anémie, ni avec la réticulocytose, ni avec les taux de vitamine B 12 et d'acide folique (qui était normal chez deux de nos malades). L'existence et l'importance des lésions hépatiques ne semblent pas non plus en cause. Enfin, la variété de boisson alcoolique consommée - vin, biere, whisky - ne parait pas jouer de rôle.

Tant dans les cellules érythroblastiques que myéloïdes l'existence transitoire des vacuoles semble dur à l'action toxique propre de l'alcool. Elles sont cependant inconstantes au cours de l'intoxication alcoolique et il est difficile de savoir s'il s'agit d'un degré d'alcoolisme moindre ou d'une variation individuelle de l'alcool déshydrogénase tissulaire.

SPECIFITE

L'EXISTENCE DE VACUOLES DANS LES ELEMENTS ERYTHROCYTAIRES ELASTIQUE ET MYELOIDES JEUNES N'EST NULLEMENT SPECIFIQUE DE L' INTOXICATION ALCOOLIQUE. Elle ont été observées antérieurement après des doses élevées de chloramphénicol et, depuis, dans les carences en phénylalanine, après pyrazinamide, dans la myélose erythremique de Di Guglielmo et dans les leucoses aiguës, ainsi qu'au cours de la carence en riboflavine chez les babouins et chez l'homme; mais l'adjonction de riboflavine au régime ne peut prévenir la vacuolisation provoquée par l'alcool.

Ajoutons que l'examen au microscope à contraste à phase (Bessis) des cellules en voie d'autolyse montre des vacuoles paranucléaires qui peuvent grossir et fusionner.

LA LEUCOPENIE:

LA LEUCOPENIE AVEC granulopénie a été bien étudiée par Mac Farland

Chez dix sujets ayant une intoxication alcoolique évidente (observée au cours de douze hospitalisations), une leucopénie temporaire sévère coexistait, comme chez notre malade, avec une infection bactérienne grave (onze pneumonies à pneumocoques avec bactériémies, une ostéomyélite avec septicémie à E. Coli). Six fois sur douze, la leucocytose était inférieure à 5000 leucocytes/mm³; dans un cas (n°9), la leucopénie était extrême à 200/mm³ avec 4% de granulocytes neutrophiles.

LA LEUCOPENIE EST TRANSITOIRE ET DURE DEUX A QUATRE JOURS. ELLE EST SOUVENT SUIVIE D'UNE HYPERLEUCOCYTOSE POUVANT ALLER JUSQU'À 30 000/mm³.

Ce caractère très transitoire de la leucopénie ne permet pas d'invoquer à son origine le mécanisme d'hypersplénisme; en outre dans ce cas comme dans les nôtres la rate est de volume normal.

Mais cette leucopénie est inconstante au cours de l'alcoolisme aigu et chez cinq alcooliques (22) ayant une thrombopénie inférieure à 100 000/mm³, la leucocytose n'était inférieure à 3000/mm³ que dans deux des cas.

Expérimentalement, chez le chien (1), après administration de 4g d'alcool par tubage gastrique, on note à la huitième semaine une diminution de la densité cellulaire médullaire avec diminution des formes jeunes de la série myéloïde et une leucopénie relative sans modification du pourcentage des différentes leucocytes.

Chez l'homme (22), après ingestion d'alcool chez neuf adultes alcooliques chroniques, il n'y eut pas dans le sang périphérique de modifications du nombre et de la morphologie des leucocytes ni de la segmentation des polynucléaires. Dans la moelle, il n'y avait ni métamyélocytes de grande taille, ni granulocytes jeunes à noyaux en bâtonnet.

La leucopénie n'a donc pu être provoquée par l'alcool chez des alcooliques chroniques alors qu'une thrombopénie survenait dans les mêmes conditions.

Cette leucopénie de l'alcoolisme aigu est cependant très importante à connaître, étant donné la gravité bien connue de certaines infections et avant tout de la pneumonie chez l'alcoolique.

LA PNEUMOPATHIE :

Il est inutile d'insister sur la gravité bien connue de la pneumopathie chez l'alcoolique avec delirium tremens.

Nous citerons seulement un travail récent (5) relatant 37 cas de pneumonies bilatérales mortelles dont 21 concernaient des alcooliques. Alors que la plupart des malades étaient valides lors de l'admission à l'hôpital pres des deux tiers d'entre eux meurent dans les vingt-quatre heures, à un stade précoce de l'affection avec, anatomiquement, hépatisation rouge.

Sur 22 cas comportant une étude bactériologique, 16 fois le pneumocoque était en cause, 7 fois Klebsielle pneumoniae, avec souvent dans les deux cas germes associés.

La leucocytose était inférieure à 6 000/mm³ 8 fois sur 28, dont 2 à moins de 3 000 avec un pourcentage fréquemment élevé d'éléments myéloïdes jeunes.

L'augmentation du nombre des granulocytes jeunes associé à la réduction des éléments myéloïdes murs semble un signe de mauvais pronostic.

Dans une autre série (25) de 11 pneumonies avec leucopénie chez des alcooliques, la durée moyenne de la maladie a été de 4,7 semaines, évolution nettement plus longue que celle des pneumonies des sujets sains.

L'ALCOOL ET LES INFECTIONS

La leucopénie observée chez l'alcoolique aigu au cours d'infections sévères est donc très importante à connaître.

L'alcool en effet augmente la susceptibilité des animaux aux infections expérimentales (23-28) : il y a une diminution de la migration des polynucléaires, au moins dans le péritoine de la souris, et une diminution de la phagocytose et de la destruction intra-cellulaire des germes par les macrophages.

Chez l'homme cependant (3), le pouvoir phagocytaire des leucocytes et de la destruction intra-cellulaire des germes étudiés in vitro avec adjonction d'alcool ont été trouvés identiques à ceux des témoins. L'alcool ne modifiant donc ni l'activité phagocytaire ni la destruction des bactéries ingérées, on a recherché une anomalie de la mobilisation leucocytaire.

In vitro en effet (29), l'alcool éthylique diminue de façon significative la mobilité leucocytaire à des concentrations facilement atteintes dans le sang après une consommation modérée d'alcool.

L'étude de la mobilisation leucocytaire (3) a été faite, chez des témoins et chez des sujets recevant de l'alcool par voie veineuse, en comptant à intervalles réguliers après une abrasion de la peau de l'avant bras le nombre total de leucocytes apparu au niveau de la plaie recouverte d'une cupule remplie d'une solution saline contenant 200 unités/ml de streptokinase-streptodornase.

Les sujets recevant de l'alcool ont les chiffres les plus bas par rapport aux différents groupes de malades étudiés (azotémiques, diabétiques, sujets atteints d'accidents vasculaires cérébraux, et même cirrhotiques...) 500 fois moins que les témoins à la 2e heure, 70 fois moins à la 4e heure et 12 fois moins à la 6e heure. La diminution la plus importante de la mobilisation leucocytaire correspond au taux sanguin le plus élevé en alcool. Les résultats sont identiques que l'alcool soit injecté par voie veineuse ou absorbé per os.

La mobilisation insuffisante ou inadaptée des leucocytes en présence d'alcool est donc des plus nette, après abrasion cutanée, dans les prélèvements faits à la 2e et 4e heure, correspondant aux 4 premières heures qui suivent l'absorption d'alcool.

Cette réduction de la migration leucocytaire faciliterait la mobilité des germes et leur multiplication dans l'appareil respiratoire après ingestion d'alcool.

Il faut signaler en outre que l'alcool diminuerait l'activité bactéricide du sérum in vitro (17).

On s'est également demandé si cette leucopénie au cours d'infections aiguës, très rare en dehors de l'alcoolisme, ne pourrait pas être due à une diminution de la réserve médullaire en granulocytes (7). Cette étude en a été faite (25) par des numérations de granulocytes avant et après injections intraveineuses d'endotoxine, (lipopolysaccharide obtenu de *Salmonella abortus equi*) chez 5 alcooliques non infectés soumis à une ingestion importante d'alcool et chez 6 sujets normaux. A la troisième dose d'endotoxine, chez les alcooliques, la réserve médullaire en granulocytes est épuisée, alors que chez les sujets normaux la moelle répond toujours par une augmentation des granulocytes. Chez un même sujet alcoolique, il y a une amélioration considérable de la réaction à l'endotoxine après vingt jours d'arrêt de l'intoxication.

En conclusion, dans l'alcoolisme aigu et surtout en cas d'infection sévère, une leucopénie transitoire parfois extrême peut survenir. Si l'activité phagocytaire et la destruction des bactéries ingérées semblent normales, la réduction de la migration leucocytaire facilitant la mobilité des germes est un facteur aggravant de l'infection. Une diminution de la réserve médullaire en granulocytes pourrait être à l'origine de la leucopénie. Ce fait coïncide d'ailleurs avec un défaut temporaire de maturation des éléments myéloïdes médullaires.

LA THROMBOPENIE :

La fréquence de la thrombopénie est difficile à apprécier. Elle nous paraît être très importante.

Sur une série de 27 alcooliques hospitalisés, 28 fois en trois mois, nous trouvons 12 thrombopénies inférieures à 120 000 soit 44% des malades.

DALE et COWAN (8) sur un groupe de 43 alcooliques hospitalisés en l'espace de 6 mois trouvent 36% de malades porteurs d'une thrombopénie inférieure à 100 000. Englobant dans le terme de thrombopéniques des malades qui ont un chiffre plaquettaire à l'admission, voisin de 150×10^3 il va jusqu'à considérer que 80% des alcooliques ont une thrombopénie lors de l'admission. Ce chiffre nous paraît excessif.

LE CARACTERE TRANSITOIRE DE CES THROMBOPENIES, SOUVENT ASYMPTOMATIQUE, ET SURTOUT LE FAIT QUE LE COMPTE PLAQUETTAIRE NE FAIT PAS PARTIE "DU BILAN DE ROUTINE D'ADMISSION" expliquent leur longue méconnaissance.

LES THROMBOPENIES SEVERES :

sont rares. 3 de nos malades avaient une thrombopénie voisine de 10 000 (n°28, 22 et 25), seul l'un d'entre eux a eu des incidents hémorragiques. Les accidents signalés sont classiques (purpura disséminé, hématomes, hémorragies variées, l'hémorragie nasale incontrôlée du malade n°28 en est un exemple).

La thrombopénie peut être très accentuée inférieure à 15 000/mm³ comme dans 3 cas. Mais il n'y a habituellement de modification ni du nombre, ni de la morphologie des mégacaryocytes médullaires.

Avec l'arrêt de l'intoxication alcoolique le chiffre des plaquettes revient à la normale en 5 à 12 jours avec le plus souvent hyperthrombocytose.

Les récurrences de thrombopénie sont fréquentes avec la reprise de l'intoxication : un de nos malades (n°22) était franchement thrombopénique lors de 3 admissions itératives dans le service.

- LA THROMBOPENIE DE L'ALCOOLIQUE AIGU A FAIT L'OBJET DE RECHERCHES RECENTES.

Le rôle toxique direct de l'alcool sur les plaquettes a été étudié (22) chez 9 adultes volontaires alcooliques chroniques recevant un régime équilibré en protéines et en vitamines et qui avaient lors de l'expérience des taux normaux de vitamine B 12 et d'acide folique. Les 9 sujets ingéraient de l'alcool pendant une durée moyenne de 22 jours. Chez 5 d'entre eux, le chiffre des plaquettes ne fut pas modifié. Chez un sujet qui reçut 66% de sa ration calorique totale en alcool pendant la période la plus longue (29 jours), la chute des plaquettes commença le 33^e jour de l'expérience et atteignit 48% du taux initial le 36^e jour. L'essai fut arrêté à la suite de nausées et de douleurs abdominales et le taux des plaquettes remonta rapidement.

Dans les 3 autres cas, la baisse du chiffre des plaquettes survint 20 à 23 jours après le début de l'ingestion d'alcool : les taux les plus bas sont atteints 3 à 6 jours après l'arrêt de l'alcool. Il n'y eut de modifications ni du nombre, ni de la morphologie des mégacaryocytes.

POST ET DESFORGES (31) INJECTENT PAR VOIE VEINEUSE CHEZ UN ETHYLIQUE CHRONIQUE, NON CIRRHOTIQUE, NON CARENCE, ayant déjà eu à plusieurs reprises du purpura thrombopénique transitoire lors de délirium tremens, deux litres d'Ethanol à 5% dans une solution de glucose à 5% avec un débit de 11 ml/m. IL NOTE UNE CHUTE PLAQUETTAIRE DE LA 5^e à LA 7^e heure de l'ordre de 10,25, puis 40% du chiffre initial, cette chute se corrige en quelques heures après arrêt de l'injection. Parallèlement, il réinjecte des plaquettes du sujet marquées au chrome (5%) et remarque une chute de la radio-activité plaquettaire fonction de la diminution de ces dernières. Après arrêt de l'injection d'alcool, radio-activité et plaquettes réapparaissent,

suggérant une séquestration plus qu'une destruction périphérique. La localisation et le mécanisme de cette séquestration restent mal expliquées puisque les comptages hépatiques et spléniques ne montrent pas d'augmentation de la radio-activité lors de la thrombopénie transitoire (cependant une séquestration médullaire ou intra-vasculaire diffuse ne peut être exclue).

Un mécanisme de coagulation intra-vasculaire est cependant très improbable, car les plaquettes réapparaissent rapidement dans la circulation, et aucun autre stigmate du syndrome maintenant classique de coagulation intra-vasculaire disséminée n'est retrouvé.

- L'hypothèse d'une maturation plaquettaire sous l'action de l'alcool nous paraît séduisante. Mais ces hypothèses ne permettent pas d'expliquer l'origine de toutes les thrombopénies alcooliques, d'autant que seule la tentative de POST et DESFORGES de perfusion d'alcool a été couronnée de succès. Ni DALE et COWAN (8) ni nous-mêmes n'avons réussi à reproduire les faits observés par ces auteurs.

- Dans des conditions, si l'on peut dire, plus physiologiques, Ryback (32) étudie chez 3 éthyliques les effets d'une ingestion d'alcool importante mais brève durant une heure, puis dans un deuxième temps l'action d'une consommation prolongée. L'absorption pendant une heure n'est suivie d'aucune modification des plaquettes. Par contre, l'ingestion prolongée pendant 12 jours entraîne une chute précoce des plaquettes qui remontent en 24 heures aux chiffres antérieurs en dépit de la persistance de la consommation éthylique.

La rapidité de cette chute précoce fait penser à une séquestration des plaquettes en circulation, séquestration qui pourrait être en rapport avec une aggrégation plaquettaire.

Puis une deuxième chute survient, parallèle à la quantité d'alcool administrée qui persiste et ne remonte que quelques jours après l'arrêt de toute intoxication. La pathogénie de cette thrombopénie tardive semble bien liée à l'action directe de l'alcool et non pas à une carence en folate ou en vitamines B12.

Actuellement il est de toute façon impossible d'élucider le mécanisme de ces thrombopénies tardives qui correspondent à celles de nos malades hospitalisés.

AUSSI PEUT-ON ENVISAGER AUSSI BIEN UNE ACTION TOXIQUE PERIPHERIQUE QU'UNE INHIBITION MEDULLAIRE OU QU'UNE ACTION CONJOINTE DE CES DEUX FACTEURS. L'hypothèse d'une "margination" plaquettaire peut être également soulevée.

FACTEUR IMMUNITAIRE:

L'hypothèse d'un mécanisme immunologique nous paraît très séduisante. L'alcool comme d'autres toxiques médullaires pouvant provoquer l'apparition ou compléter l'action d'anticorps antiplaquettaires présents dans le sérum du malade mais inactifs en l'absence d'alcool.

En conclusion l'action de l'alcool sur les plaquettes peut expliquer à elle seule l'existence d'une thrombopénie chez un malade hospitalisé pour delirium tremens. ET PAR VOIE DE CONSEQUENCE INTERDIRE L'USAGE DE THERAPEUTIQUES

à BASE D'ETHANOL THERAPEUTIQUE ENCORE
LARGEMENT EMPLOYEES DANS CES CAS LA qu'il s'agisse de
CURETHYL (*) injectable (mal.n°28) ou d'HEMINEURINI.

SI L'ON CONSIDERE LA REDOUTABLE FREQUENCE DE L'ALCOOLISME EN FRANCE, ET LE POURCENTAGE ELEVE D'HOSPITALISATIONS PROVOQUEES PAR CELUI-CI, ON PEUT DIRE QUE L'ALCOOL EST LA CAUSE LA PLUS FREQUENTE DE THROMBOPENIE TOXIQUE SOUS NOS CLIMATS PUISQU'ENVIRON 40% DES ALCOOLIQUES HOSPITALISES SONT THROMBOPENIQUES LORS DE LEUR ADMISSION.

LA LIGNEE ERYTHROCYTAIRE

La lignée érythrocytaire, en dehors de toute carence en acide folique et en vitamine B12, est relativement peu atteinte au cours de l'alcoolisme aigu.

L'anémie est très inconstante (24). Chez notre malade, le taux des hématies était de 4 000 000/mm³ lors de l'hospitalisation et l'anémie modérée constatée ensuite était en rapport avec l'infection sévère comme dans un autre série de cas (25).

Expérimentalement (1), chez des chiens recevant de l'alcool par tubage gastrique pendant une période allant jusqu'à huit semaines, une anémie avec baisse du taux des réticulocytes n'apparaît qu'avec des doses de 3 et 4g d'alcool par kg de poids avec dans la moelle une diminution des érythroblastes jeunes.

Chez 9 adultes alcooliques chroniques volontaires (22) ayant des taux normaux d'acide folique et de vitamine B12, l'administration de 46 à 60% des calories totales sous forme d'alcool, pendant un temps allant de 17 à 29 jours, ne provoque de modification ni de l'hématocrite, ni de l'hémoglobine, ni du volume globulaire moyen, ni de la concentration en hémoglobine.

La réticulocytose est normale ou parfois diminuée.

Il n'y a jamais de splénomégalie ni de signe d'hyperhémolyse. Les réactions de Coombs directe et indirecte sont négatives (21).

Il n'y a ni hyperlipidémie, ni hypercholestérolémie pouvant faire penser au syndrome de Zieve (37).

Cependant, dans le sang périphérique, une proportion variable d'hématies (de 32 à 33%) a un aspect connu sous le nom de "stomatocytose" (9) : l'aire centrale circulaire de l'hématie est plus pâle qu'à l'état normal et a une forme fendue et allongée, telle une bouche. La stomatocytose disparaît rapidement mais survient à nouveau avec la reprise de l'intoxication. Chez les sujets normaux, il n'y a jamais plus de 4% de stomatocytes.

En l'absence de déficit nutritionnel, le volume globulaire moyen des hématies est normal ; il n'y a jamais de macrocytose.

La moelle est le plus souvent normoblastique, rarement mégaloblastique ou mégaloblastoïde, avec de fréquentes vacuoles dans le cytoplasme des formes jeunes.

Si la carence en acide folique peut majorer l'action de l'alcool sur l'hématopoïèse (34) dans la plupart des cas

CURETHYL (*) : préparation d'alcool glucose

comme le nôtre, le taux d'acide folique du sérum est normal ainsi que celui de la vitamine B 12.

De même, il n'y a de modifications, ni de sidérocytes, ni de sidéroblastes (22 - 35)

Les cas d'anémie sidéroblastiques et mégalo-blastiques réversibles rapportés chez des alcooliques (14) semblent différents des faits envisagés ici car les lésions hépatiques sont constantes et importantes avec un déficit en acide folique ainsi qu'une hypomagnésémie et une hypokaliémie.

Le taux de fer sérique était normal 10 fois sur 16 (35) : il augmente lors de l'ingestion d'alcool chez des volontaires sans modification de la capacité de la liaison de fer du sérum, ni des réserves de fer médullaire (22).

La cinétique du fer a été étudiée (22) chez deux sujets alcooliques chroniques volontaires recevant 60 et 66% de leur ration calorique sous forme d'alcool aux 18e et 20e jours de l'expérience : le renouvellement du fer plasmatique est légèrement augmenté ; l'utilisation du fer marqué par les hématies est normale et les comptages sur le sacrum, l'est, le foie et le coeur montrent une répartition normale du fer radio-actif.

Dans une autre série de 6 malades (35) examinés lors de l'admission et une semaine plus tard, l'étude de la cinétique du fer suggère une diminution transitoire de l'érythropoïse, corrigée par la suppression de l'alcool.

CONCLUSIONS

Les faits que nous venons de passer en revue et nos constatations personnelles portant sur l'étude systématique de 27 alcooliques, montrent que dans un nombre important de cas, l'alcool agit comme un toxique de l'hématopoïèse.

Au cours de l'intoxication éthylique aiguë chez l'alcoolique chronique, on peut constater :

- une atteinte médullaire,
- une diminution du taux des plaquettes, des granulocytes, des réticulocytes circulants et une déformation particulière des hématies.

1°) l'atteinte médullaire semble la plus fréquente (62%) et se limite, en général, à l'existence de vacuoles dans le cytoplasme et dans le noyau des érythroblastes et des éléments jeunes de la série myéloïde.

La moelle a cependant souvent un aspect dysmorphique et régénératif ou "irritatif".

2°) la thrombopénie est très fréquente (44%). Il est cependant rare qu'elle entraîne des accidents hémorragiques.

3°) la leucopénie est rare mais alors souvent associée à une infection sévère. En dehors des désordres quantitatifs, il existe souvent des troubles qualitatifs concernant la mobilisation leucocytaire chez l'alcoolique.

4°) l'atteinte de la lignée érythrocytaire est discrète en dehors de toute carence en acide folique ou en vitamine B 12.

Ces modifications sont toutes transitoires et disparaissent très rapidement dès l'arrêt de l'intoxication, condition nécessaire et suffisante à un retour rapide à la normale.

La variété des boissons alcooliques, qu'il s'agisse de vin, de bière ou de boissons à haut degré d'alcool n'est pas en cause, ce qui permet d'éliminer un quelconque produit toxique ajouté à une boisson particulière.

Chez ces 27 alcooliques chroniques, il n'y a aucune relation entre les lésions hépatiques et les désordres hématologiques constatés.

En effet aucun de ces malades n'est cirrhotique et les désordres hématologiques les plus importants, en particulier la thrombopénie, ont été observés chez des sujets dont le foie était normal.

Les carences vitaminiques (Vitamine B12) (Acide folique) ne sont pas en cause, d'ailleurs :

1°) chez ces malades les taux de vitamines B12 et d'acide folique sont normaux et même parfois supérieurs à la normale (6)

2°) l'étude expérimentale faite chez des volontaires recevant un large apport vitaminique parallèlement à l'apport alcoolique a permis de montrer l'apparition des mêmes modifications hématologiques caractéristiques.

3°) enfin, la récupération hématologique, se fait en l'absence de tout apport vitaminique.

Le mécanisme exact de l'action toxique de l'alcool sur les organes hématopoïétiques est encore discuté, en particulier en ce qui concerne le problème des thrombopénies alcooliques aiguës où un mécanisme immunologique pourrait

être en cause.

Absent jusqu'à ce jour de la liste des corps toxiques hématologiques (36), l'alcool est certainement responsable de la majorité des thrombopénies toxiques observables en milieu hospitalier.

VU & ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'ACADEMIE DE PARIS

R.MALLET

LE DOYEN

LE PRESIDENT

F.DELBARRE

CL.LAROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BEARD J. and Knott D. : hematopoietic response to experimental alcoholism Am. J. Med. Sci. 1966 518-525
- 2 - BERTRAND L., RYENOLDS T. B., MICHEL H. : La nécrose hyaline scérosante du foie alcoolique. Entité anatomo-chimique et hémato-dynamique. Son potentiel cirrhogène. La Presse Médicale, 1966, 74, 2837-2842.
- 3 - BRAYTON R., STOKES P., SCHWATZ M. and LOURIA B. effects of alcohol and various diseases on leucocyte function. New Eng. J. Med. 1970, 282, 123-128
- 4 - CHANARIN L. : Alcohol and hemopoiesis. Brit. J; Hémat. 1969, 17, 515-516
- 5 - CHOMET B. and GACH B. : lobar pneumonia and alcoholism : an analysis of 37 cases. Am. J. Med. Sci. 1967, 300-304
- 6 - COWAN D. H. and HINES J. D. : thrombocytopenia of severe alcoholism. Ann. Int. Med. 1971 ; 37-43
- 7 - CRADDOCK C. G. Jr. FREL E., LANDY M. and SMITH W. W. : quantitative studies of human leukocyte and febrile response to single and repeated doses of purified endotoxin. Blood 1960, 15, 840
- 8 - DALE H., COWAN and J. D. HINES : thrombocytopenia of severe alcoholism. Ann. of Int. Med. 74, 37-43, 1971
- 9 - DOUGLAS Ch. C. and TWOMEY J. J. : Transient stomatocytosis with hemolysis, a previous unrecognized complication of alcoholism. Ann. Int. Med. 1970, 72, 159-164
- 10 - EDWARD R., EICHNER, ROBERT SHILLMAN. Am. Jour. of Med. 218-232, 1971
- 11 - EDWARD R., EICHNER, IRVING, PIERCE, ROBERT S HILLMAN, New Engl. Jour. of Med. 284 : 938-938, 29 avril 1971
- 12 - GALAMBOS J. T. : alcohol and liver disease. Am J. of Dig. Disease 1969, 14p 477.
- 13 - HARKER L Current concepts : platelet production. New Eng. J. Med. 1970, 282 492-494
- 14 - HINES J. D. : reversible megaloblastic and sideroblastic marrow abnormalities in alcoholic patients. Brit. J. Haemat. 1969 ; 16, 87-101
- 15 - JANDI J. : The anemia of liver disease : J. Clin. Invest. 1955, 34, 390-404
- 16 - JARROLD T., WILL J., DAVIES R., DUFFEY P. and BRAMSHREIBER J. : Bone marrow-erythroïd morphology in alcoholic patients. Am. J. Clin. Nutrition 1967, 20, 716-722
- 17 - JOHNSON W., STOKES P. E. and KAYE D. : The effect of intravenous ethanol on the bactericidal activity of human serum. Yale J. Biol. Med. 1969, 42, 71- 85

- 18 - KONDI and FOY : Vacuolisation of early erythroblast in riboplavin deficient baboons, in marasmus and in kwashiakor. Lancet 2, 11-57, 1964
- 19 - LEADING articles : Lancet 1969, ii, 675-676
- 20 - LIEBER CH. S. : hepatic and metabolic effectes of alcohol. Gastro-enterology 1966, 50, 119-133
- 21 - LINDENBAUM J. and HARGROVE R. : thrombocytopenia in alcoholics : Ann. Int. Med. 1968, 20, 526-532
- 22 - LINDENBAUM J. and LIEBER CH. : hematologic effects of alcohol in man in absence of nutritional deficiency. New Eng. J. Med. 1969, 281, 333-338
- 23 - LOURIA D. : suceptibility to injection during experimental alcohol intoxication. Trans. Ass. Am. physician, 1963, 76, 102-112
- 24 - MAC CURDY. P., PIERCE C. and RATH C. : abnormal bone marrow morphology in acute alcoholism. New Eng. J. Med. 1962, 266, 505-507
- 25 - MAC FARLAND W. and LIBRE E. : abnormal leucocyte response in alcoholism Ann. Int. Med. 1963, 59, 866-877
- 26 - MAC LEOD E. and MICHAELS L. : Alcohol and the blood. Lancet 1969, ii, 1198-1199
- 27 - A. PARAF, TH. COSTE et E. GOUFFIER : les troubles de l'hématopoïèse de l'alcoolisme aigu. Annales de Med. int. juin juillet 1971 n°6 689-700
- 28 - PICKRELL K. L. : THE Effect of alcoholic intoxication and ether anesthesia on resistance to pneumococcal infection. Bull. Johns Hopkins Hospital 1938 ; 63, 238-260
- 29 - PHELPS D. and STANISLAW D. : Polymorpho-nucleat leucocyte mobility in vitro : effect of Ph. temperature, alcohol, caffeine using a modified chamber technic. Arthr. Rheumat. 1969, 12, 181-188
- 30 - POST R. and DESFORGES J. : thrombocytopenic effect of ethanol infusion. Blood 1968, 31, 344-347
- 31 - POST R. and DESFORGES J. : alcoholism and thrombocytopenia. Ann Int. Med 1968, 68, 1230- 1236
- 32 - RYBACK R. and DESFORGES J. : alcoholic thrombocytopenia in three patients drinking alcoholics. Arch Int. Med. 1970, 125, 475-477
- 33 - SCHWARTZMANN, V. JULIEN, CL. BORENSTEIN; P. ETEVE et BERTHAUX N. : l'alcool deshydrogenase hépatique chez les alcooliques. Rev. franç. Etudes Clin. et Biol. 1962, 7, 762-765

- 34 - SULLIVAN W., and BERBERT V. : suppression of hemato-
poiesis by ethanol. J.Clin. Invest. 1964, 43, 2048- 2061
- 35 - WATERS A., MORLEY A. and RANKIN J. : Effect of alcohol
on haemopoiesis. Brit. Med. J. 1966, 2, 1565-1566
- 36 - WINTROBE : Clinical haematology. Edition Lea et
Febiger (Philadelphia 898-900)
- 37 - ZIEVE L. : Jaundice hyperciperemia and hemolytic anemia
on heterefore unrecognized syndrome associated with alco-
holic fatty liver and cirahosis. Ann. Int Med 48 : 471 1958
- 38- ZIEVE.L. : Vacuolisation of the neutrophile
Arch.Int.Med. 118-356, 1966.
-

